



**Rekomendacja nr 99/2012**

**z dnia 30 października 2012 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra  
(tocilizumab) 20 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, EAN 5909990678273, w  
ramach programu lekowego „leczenie reumatoidalnego zapalenia  
stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06)  
tocilizumabem”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) 20 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, EAN 5909990678273, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tocilizumabem”.

Jednocześnie, przechylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”, w leczeniu chorych na RZS w II lub dalszej linii leczenia biologicznego.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości<sup>1</sup>, uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tocilizumabem”.

Jednocześnie, w ślad za sugestią Rady Przejrzystości zawartą w stanowisku, Prezes Agencji przychyliła się do finansowania produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”, w odrębnej grupie limitowej, wydawanego bezpłatnie, w leczeniu chorych na RZS w II lub dalszej linii leczenia biologicznego.

W odniesieniu do II linii leczenia, przeprowadzone w analizie klinicznej porównanie pośrednie wskazuje, że tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem, jest istotnie statystycznie skuteczniejszy od terapii rytuksymabem w skojarzeniu z metotreksatem w zakresie miar bezwzględnych dla prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi ACR70 po 3 miesiącach i dla prawdopodobieństwa uzyskania remisji DAS28 po 6 miesiącach.



Część rekomendacji międzynarodowych, w tym wytyczne EULAR wskazują, że zgodnie z aktualną praktyką, terapią pierwszego wyboru po niepowodzeniu leczenia klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, jest zastosowanie inhibitora TNF w skojarzeniu z metotreksatem. Dopiero po niepowodzeniu leczenia pierwszym inhibitorem TNF rozważana jest terapia tocilizumabem.

Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady, akceptuje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka. Wdrożenie przedstawionej propozycji może mieć znaczny wpływ na [REDAKTOWANO] terapii tocilizumabem.

Lek powinien być wydawany bezpłatnie dla pacjentów i finansowany w ramach odrębnej grupy limitowej.

### **Przedmiot wniosku**

Podmiot odpowiedzialny we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, wskazanie medyczne, w którym lek ma być refundowany określił następująco: [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Poziom odpłatności dla pacjenta określono, jako lek wydawany bezpłatnie -. Cenę zbytu netto wnioskowanego produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) podmiot odpowiedzialny określił na poziomie [REDAKTOWANO]

### **Problem zdrowotny**

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, gościec) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych, prowadzącą do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. W zależności od obecności lub braku autoprzeciwciał w surowicy (czynnik reumatoidalny RF) wyróżnia się serologicznie dodatni lub ujemny RZS.

Przyczyny choroby nie są znane. Najprawdopodobniej istotne są czynniki infekcyjne, genetyczne i immunologiczne. Uznaje się, że do rozwoju choroby dochodzi w wyniku pobudzenia limfocytów T ego- lub endogennym antygenem u osób, które wykazują predyspozycje genetyczne.

Do pierwszych charakterystycznych objawów RZS należą ból i obrzęk symetrycznych małych stawów, zazwyczaj rąk i stóp, w późniejszym czasie dochodzi do zajęcia procesem chorobowym dużych stawów, np. kolanowych i barkowych. Obserwuje się także sztywność poranną zwykle utrzymującą się ponad godzinę, co spowodowane jest gromadzeniem się płynu w tkankach w czasie snu. Objawom towarzyszą ogólne rozbicie i zmęczenie, ból mięśni, sztywność stawów i ograniczoność ich ruchów, stan podgorączkowy, brak łaknienia, chudnięcie. W późnym okresie widoczne są deformacje stawów (podwichnięcia, deformacje typu łabędziej szyjki/palce butonierkowe, odchylenie łokciowe) prowadzące z czasem do niepełnosprawności ruchowej o różnym nasileniu w zależności od przebiegu choroby. Oprócz zmian w obrębie stawów, stan chorego pogarszają zmiany zlokalizowane poza stawami.

Leczenie pacjentów z RZS obejmuje farmakoterapię, rehabilitację ruchową oraz w wybranych przypadkach interwencję chirurgiczną.

Podstawowymi lekami stosowanymi w leczeniu RZS są leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD). Wyróżnia się:

- klasyczne leki modyfikujące (DMARD, cDMARD) wytwarzane technologiami syntetycznymi. Zalicza się tu: metotreksat, leflunomid, sulfasalazynę, leki przeciwmalaryczne i sole złota. Leczenie RZS powinno rozpoczynać się od zastosowania tych leków, zazwyczaj metotreksatu w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z innym cDMARD. Podawanie metotreksatu powinno być połączone z suplementacją kwasem foliowym.

- biologiczne leki modyfikujące (bDMARD) wytwarzane są w drodze inżynierii genetycznej. Zalicza się do nich: inhibitory TNF-alfa (etanercept, adalimumab, infliksymab, golimumab, certolizumab), inne – rytuksymab, tocilizumab, abatacept, anakinrę. Leczenie tymi lekami powinno być rozpoczęte po niepowodzeniu i/lub nietolerancji terapii klasycznymi DMARD.

Pomocniczo stosuje się leki przeciwzapalne z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz krótko, w najmniejszych skutecznych dawkach i w połączeniu z DMARD – glikokortykosteroidy.

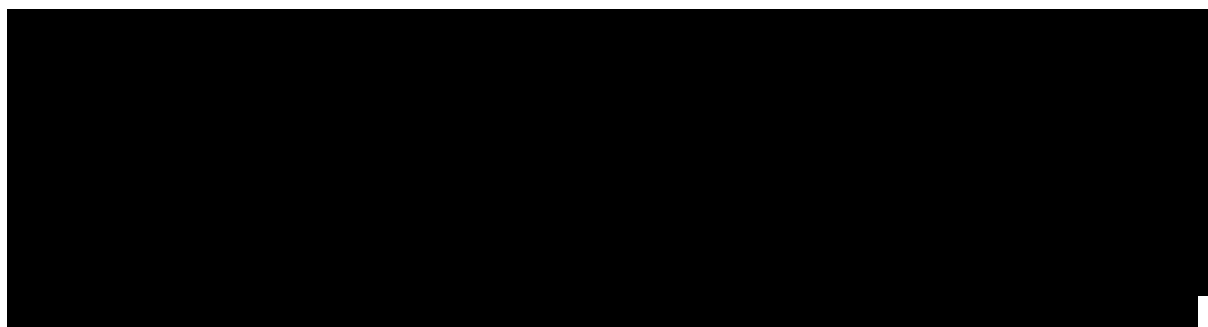
Częstość występowania RZS wynosi 0,3-2,0%, najczęściej przyjmuje się chorobowość na poziomie 1,0%. Szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni. W większości przypadków (55-65%) RZS rozwija się w ciągu kilku tygodni, bez istotniejszych objawów; rzadziej (u ok. 10-15% chorych) w ciągu kilku lub (u ok. 15-20%) kilkunastu dni. RZS jest chorobą nieuleczalną, postępującą, w leczeniu której dąży się do uzyskania i utrzymania jak najdłuższej remisji, a co z tym związane – poprawy jakości życia. Szacuje się, że ok. 50% chorych po 5 latach traci zdolność do pracy, a po 10 latach liczba ta wzrasta do 100%.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Tocilizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko receptorowi dla ludzkiej interleukiny-6 (IL-6), wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA. Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6, zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi.

Zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego (CHPL), produkt tocilizumab, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (TNF). Tocilizumab może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana.

Od 1 sierpnia 2011 r. produkt RoActemra jest wskazany w leczeniu czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym (uMIZS) u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami systemowymi. Tocilizumab może być podawany w monoterapii (w przypadku nietolerancji MTX oraz u pacjentów, u których leczenie MTX nie jest wskazane) lub w skojarzeniu z MTX.



## Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie w zakresie leczenia pacjentów chorych na agresywną postać RZS, obowiązują zapisy Programu Lekowego (PL) (przed 1 lipca 2012 roku – Terapeutycznego Programu Zdrowotnego) „Leczenie Reumatoidalnego Zapalenia Stawów (RZS) i Młodzieńczego Idiopatycznego Zapalenia Stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”.

W ramach w/w PL, w leczeniu agresywnej postaci RZS refundowane są następujące substancje lecznicze o charakterze biologicznym:

- inhibitory TNF-alfa: adalimumab, etanercept, infliksymab,
- przeciwciało monoklonalne anty CD20 – rytuksymab,

Leki wydawane są pacjentom bezpłatnie. Zapisy programu wskazują, że adalimumab, etanercept oraz infliksymab mogą być terapią w I linii, w linii II leczenia może być zastosowany jeden z nich lub rytuksymab, natomiast w linii III – tylko rytuksymab. W ramach programu dopuszcza się zastosowanie kolejno nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa u jednego pacjenta.

## Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy zaznaczyć występowanie ograniczeń dotyczących dostępności dowodów o zastosowaniu TCZ w leczeniu agresywnego RZS. Niektóre z włączonych badań prowadzone były na populacjach azjatyckich, w związku z czym do wyników ich dotyczących należy podchodzić z pewną ostrożnością. Ponadto dość krótki okres trwania badań – w większości 6 miesięcy – sprawia, że wnioskowanie o długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwie stosowania TCZ w rozpatrywanej populacji chorych może być niepewne.

### **Skuteczność praktyczna**

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

## Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDAKTED]

**Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-użyteczności (CUA), kosztów efektywności (CEA) oraz kosztów konsekwencji (CCA), porównując stosowanie tocilizumabu [REDAKTED] [REDAKTED] w leczeniu dorosłych chorych z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono nieskuteczność lub nietolerancję wcześniejszego leczenia lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (i-TNF $\alpha$ ).



Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy podmiotu obowiązującego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (NFZ+pacjent).

W analizie uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne: koszty farmakoterapii (lekami biologicznymi oraz metotreksatem); koszty podania leków; koszty monitorowania terapii; koszty zależne od stanu zdrowia (m.in. koszty związane z zaostrzeniem się choroby podstawowej, infekcjami, rehabilitacją).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

[REDACTED]

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

[REDACTED]

kwalifikacji, substancji, podania, badań diagnostycznych, w związku z czym nie przewiduje się istotnych kosztów ponoszonych przez pacjenta.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Zdaniem Prezesa, uzasadnione jest wprowadzenie tocilizumabu do istniejącego programu wielolekowego. Takie rozwiązanie jest najlepszą gwarancją równego prowadzenia pacjentów i ułatwiłoby koordynację leczenia RZS, utrudnioną w przypadku funkcjonowania odrębnych programów, kiedy to np. wprowadzanie jakichkolwiek zmian przekłada się na konieczność harmonizacji programów między sobą.

### Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

American College of Rheumatology (ACR, 2012); leki biologiczne inne niż inhibitory TNF $\alpha$  (w tym tocilizumab) są zalecane w leczeniu pacjentów, którzy nie odnieśli korzyści z wcześniejszych terapii lub ujawniły się u nich poważne działania niepożądane. Lek należy włączyć w razie niepowodzenia wcześniejszego leczenia: lekami modyfikującymi (w monoterapii lub w połączeniu) z następczym dołączeniem lub zamianą na inhibitor TNF $\alpha$  lub inny lek biologiczny niebędący inhibitorem TNF $\alpha$ .

European League Against Rheumatism (EULAR, 2010) wskazuje, że pacjent z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u którego inhibitor TNF $\alpha$  pierwszego wyboru okazał się nieskuteczny, powinien otrzymać inny inhibitor TNF $\alpha$ , abatacept, rytuksymab lub tocilizumab.

Wytyczne European League Against Rheumatism (EULAR) z 2010 r. zalecają następujące postępowanie w leczeniu RZS:

1. Leczenie cDMARD należy rozpocząć jak najszybciej po zdiagnozowaniu RZS.

2. Celem leczenia jest osiągnięcie remisji lub niskiej aktywności choroby w jak najkrótszym czasie, a dopóki cel nie zostanie osiągnięty leczenie należy dostosowywać (intensyfikacja lub zmiana leczenia) poprzez częste i dokładne monitorowanie (co 1-3 miesiące).
3. U pacjentów z czynnym RZS metotreksat stanowi element I linii leczenia.
4. W przypadku przeciwwskazań do metotreksatu lub nietolerancji należy rozważyć kolejne cDMARD: leflunomid, sulfasalazynę lub sole złota.
5. U pacjentów nieleczonych wcześniej DMARD, niezależnie od terapii glikokortykosteroidami, można stosować monoterapię cDMARD, jednakże w przypadku obecności niekorzystnych czynników rokowniczych (duża aktywność choroby, wczesne uszkodzenia strukturalne) można zastosować terapię skojarzoną metotreksat+bDMARD.
6. Jeśli cel leczenia nie zostanie osiągnięty przy pierwszej terapii DMARD, w przypadku obecności niekorzystnych czynników rokowniczych, takich jak:
  - obecność autoprzeciwciał (przeciwko czynnikowi reumatoidalnemu i/lub przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi, szczególnie przy ich wysokim poziomie);
  - duża aktywność choroby – określana wskaźnikami DAS, liczbą obrzękniętych stawów lub parametrami ostrej fazy (białko C-reaktywne, M.IN.);
  - wczesne wystąpienie nadżerek,pacjent powinien mieć możliwość otrzymania bDMARD, natomiast w przypadku braku czynników niekorzystnych zalecane jest stosowanie innego cDMARD przez dalsze 3-6 miesięcy.
7. U pacjentów z niezadowalającą odpowiedzią na metotreksat i/lub inne cDMARD w połączeniu z glikokortykosteroidami lub bez, należy rozpocząć terapię bDMARD. Aktualną praktyką jest zastosowanie inhibitora TNF w skojarzeniu z metotreksatem.
8. Pacjenci po niepowodzeniu leczenia pierwszym inhibitorem TNF powinni otrzymać inny inhibitor TNF, abatacept, rytuksymab lub tocilizumab.
9. W przypadkach opornego na leczenie, ciężkiego RZS lub przeciwwskazań do zastosowania leków biologicznych lub ww. cDMARD, można rozważyć monoterapię lub terapię skojarzoną z azatiopryną, cyklosporyną A (lub wyjątkowo cyklofosfamidem).
10. Intensywne strategie terapeutyczne należy rozważyć u każdego pacjenta, jednakże największe korzyści mogą odnieść pacjenci z negatywnymi czynnikami rokowniczymi.
11. Jeśli u pacjenta wystąpi stała remisja, po ograniczeniu glikokortykosteroidów można rozważyć także ograniczenie bDMARD (poprzez wydłużanie odstępów pomiędzy dawkami lub zmniejszanie dawek) szczególnie, gdy stosowane jest leczenie skojarzone z syntetycznym DMARD.
12. W przypadkach utrzymującej się długotrwałej remisji można rozważyć zmniejszenie dawki cDMARD, jednakże ze względu na brak dowodów potwierdzających tą strategię oraz dane wskazujące na zwiększoną częstotliwość zaostrzeń działanie to należy przeprowadzić z dużą ostrożnością i rygorystyczną oceną.
13. Przy dostosowywaniu leczenia, poza aktywnością choroby, należy wziąć pod uwagę czynniki takie jak: pogorszenie zmian strukturalnych, choroby współwystępujące i bezpieczeństwo.

Prescrire, 2009 - W porównaniach pośrednich tocilizumab z metotreksatem nie wykazał przewagi nad rytuksymabem u pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii lekami modyfikującymi oraz inhibitorami TNF $\alpha$ . Nie ma także dowodów na lepszą tolerancję leczenia tocilizumabem, w związku z tym lepiej kontynuować leczenie rytuksymabem, którego profil bezpieczeństwa jest bardziej znany.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2012) rekomenduje tocilizumab w połączeniu z metotreksatem jako opcję terapeutyczną u dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów pod warunkiem:

niewystarczającej odpowiedzi klinicznej na leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD) i jego stosowania zgodnie z zasadami określonymi w rekomendacji dla leków anty-TNF $\alpha$ ;

- niewystarczającej odpowiedzi klinicznej na leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD) i inhibitory TNF $\alpha$  oraz przeciwwskazań do otrzymywania rytuksymabu (lub wystąpienia działań niepożądanych po rytuksymabie) i jego stosowania zgodnie z zasadami określonymi w rekomendacji dla leków anty-TNF $\alpha$ ;

- niewystarczającej odpowiedzi klinicznej na jeden lub więcej inhibitorów TNF $\alpha$  oraz na rytuksymab i gdy producent udzieli zniżki na lek.

Scottish Medicines Consortium (SMC, 2012) rekomenduje tocilizumab w monoterapii u pacjentów z nietolerancją leczenia metotreksatem lub kiedy dalsza terapia metotreksatem jest niewłaściwa w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu umiarkowanym oraz agresywnym u dorosłych chorych, u których odpowiedź na leczenie jednym lub więcej DMARD lub inhibitorami TNF $\alpha$  była niewystarczająca.

Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC, 2011). Komitet rekomenduje refundację tocilizumabu w leczeniu RZS u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie DMARD i przynajmniej jednym inhibitorem TNF $\alpha$  (rekomendacja o niskim priorytecie). Należy przy tym zauważyć, że obecnie toczy się dyskusja, czy utrzymywać lek na liście leków refundowanych od II półrocza 2013 r. Spowodowane jest to stosowaniem tocilizumabu w małej liczbie szpitali i często w razie nieskuteczności rytuksymabu. W chwili obecnej brak jest badań potwierdzających skuteczność stosowania jakichkolwiek leków biologicznych w przypadku niepowodzenia leczenia rytuksymabem.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, 2010). Tocilizumab jest rekomendowany w leczeniu dorosłych z RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których leczenie DMARD i inhibitorami TNF $\alpha$  okazało się nieskuteczne. Leczenie należy zacząć od dawki 4 mg/kg, co 4 tygodnie w połączeniu z metotreksatem lub innym DMARD; monoterapia tocilizumabem jest dopuszczalna przy nietolerancji metotreksatu lub gdy jego dalsze stosowanie jest niewłaściwe. Odpowiedź na leczenie należy ocenić po 16 tygodniach i kontynuować terapię tylko, gdy uzyska się odpowiedź.

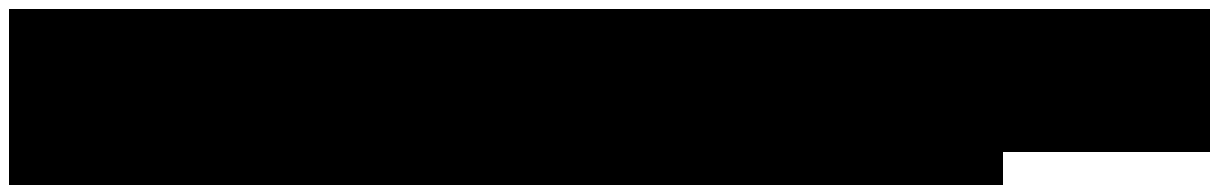
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, 2009; 2010). W lipcu 2009 roku PBAC zaleciła umieszczenie tocilizumabu na liście leków objętych Programem Wysokospecjalistycznych Terapii Lekowych (Highly Specialised Drugs Program) w leczeniu aktywnego ciężkiego RZS w połączeniu z metotreksatem u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie co najmniej jednym inhibitorem TNF $\alpha$ . W listopadzie 2009 roku PBAC dopuściła leczenie tocilizumabem w monoterapii u pacjentów z aktywnym ciężkim RZS, którzy nie odpowiedzieli na leczenie inhibitorem TNF $\alpha$ . W 2010 roku, po uzyskaniu kolejnych danych na temat bezpieczeństwa, PBAC dopuściła leczenie tocilizumabem w ramach programu jako terapię I linii zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z metotreksatem.

Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF Dania, 2009) stwierdza, że antagoniści TNF-alfa są nadal pierwszym lekiem z wyboru spośród leków biologicznych wykorzystywanych w leczeniu RZS. RoActemra jest obiecującą alternatywą, jednakże do odwołania powinna być cały czas rozważana jako lek drugiego wyboru. Koszt leczenia jednego pacjenta przez rok za pomocą RoActemra wynosi ok. 140.000 Dkr- jest wyższy od kosztu stosowania Remicade i MabThera w normalnych dawkach, ale niższy niż Enbrel, Humira i Oencia. Leczenie z zastosowaniem RoActemra jest ponad 300 razy droższe niż leczenie doustne.

Haute Autorite de Sante (HAS, 2009) dopuścił lek do użytku szpitalnego i rekomenduje tocilizumab w leczeniu aktywnego RZS o nasileniu umiarkowanym i ciężkim w skojarzeniu z metotreksatem u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby (klasycznym lub inhibitorem TNF $\alpha$ ). Może także być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niemożliwe po spełnieniu powyższych warunków. Jednocześnie Komisja Przejrzystości zauważyła, iż tocilizumab u pacjentów leczonych uprzednio co najmniej jednym klasycznym DMARD, w tym metotreksatem w najwyższej tolerowanej dawce, nie przynosi dodatkowych korzyści w porównaniu z inhibitorami TNF $\alpha$ . Przy tym terapia tocilizumabem przynosi te same korzyści co abataceptem u pacjentów z niepowodzeniem leczenia co najmniej jednym inhibitorem TNF $\alpha$ . Komitet zaznaczył także potrzebę przeprowadzenia dalszych badań nad lekiem.

Tandvårds - och läkemedelsförmånsverket (TLV Szwecja, 2009) rekomenduje umieszczenie tocilizumabu w spisie leków refundowanych w leczeniu chorych z RZS, u których nie uzyskano

odpowiedzi na leczenie cDMARD lub inhibitorami TNF $\alpha$ . Tocilizumab należy stosować w skojarzeniu z metotreksatem, chyba że jest to niemożliwe lub niecelowe, wtedy w monoterapii.



### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 31 maja 2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-15149-15/BRB/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją leków RoActemra (tocilizumab) 20 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, EAN 5909990678273, RoActemra (tocilizumab) 20 mg/ml, 1 fiolka 20 ml, EAN 5909990678266, RoActemra (tocilizumab) 20 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, EAN 5909990678259 w ramach programu lekowego „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD 10 M05, M06) tocilizumabem”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 109/2012 z dnia 30 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) EAN 5909990678273, we wskazaniu: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06).

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 109/2012 z dnia 30 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) EAN 5909990678273, we wskazaniu: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06).
2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-9/2012. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego 'Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) tocilizumabem'.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.